

Artículo Revisión:

## COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular: una revisión narrativa


*COVID-19, hypertension, and cardiovascular disease: a narrative review*


Acceso abierto

Citación

**Bernal Delgado Y. et al.**  
COVID-19, hipertensión y  
enfermedad cardiovascular: una  
revisión narrativa Revista  
científica INSPILIP V.  
INSPILIP; 2021, V. 5 Número  
(E)

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado las autorizaciones de la institución donde se realizó el estudio, permiso para utilizar los datos, consentimientos informados y en caso de tratarse de estudio observacionales y ensayos clínicos, autorización de un CEISH, ARCSA, Medio Ambiente, entre otros, de acuerdo a la categoría. Además, la licencia para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el manuscrito. Por ello INSPILIP no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros, tampoco el INSPI como entidad editora, ni el Editor, la responsabilidad de la publicación es de absoluta responsabilidad de los autores

 Bernal Delgado Yanina Marianella <sup>abd</sup>, [chavel\\_09@hotmail.com](mailto:chavel_09@hotmail.com)

 Herrera Defaz Jesenia Katerine <sup>dac</sup>, [kateherrera\\_d@yahoo.es](mailto:kateherrera_d@yahoo.es)

 Machado Unigarro Priscilla Elizabeth <sup>da</sup>, [prizy96@hotmail.es](mailto:prizy96@hotmail.es)

a. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Proyecto Latinoamericano de Investigación Científico Académico SARS-CoV-2 y COVID-19. Ecuador.

b. Hospital Pablo Arturo Suárez, Ministerio de Salud Pública, Pichincha, Ecuador.

c. Médico residente del Servicio de Imagenología, Hospital General Latacunga, Cotopaxi, Ecuador.

d. Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N.º1, Pichincha, Ecuador.

**Correspondencia:** Md. Yanina Marianella Bernal Delgado. Email: [chavel\\_09@hotmail.com](mailto:chavel_09@hotmail.com)

**Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores:** Los autores declaran haber contribuido de forma similar en la idea original (BY, MP), diseño del estudio (HJ, BY), recolección de datos (MP), análisis de datos (MP,HJ), redacción del borrador y redacción del artículo (BY,MP).

**Fecha de Ingreso:** 14/07/2021. **Fecha de Aprobación:** 02/08/2021. **Fecha de Publicación:** 05/08/2021.

Abstracto

El SARS-CoV-2 ha provocado una pandemia emergente, que ha dominado el panorama de la salud pública. Al cuadro clínico característico de la COVID-19, se suman en determinados casos manifestaciones cardiovasculares, como lesión cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca (IC), shock, arritmias, entre otras. El objetivo de la presente revisión es explorar el vínculo entre la COVID-19, la hipertensión y la enfermedad cardiovascular. Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando las bases de datos PubMed, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Scientific Journals Full-text Database (CQVIP). En términos generales se ha descrito que el SARS-CoV-2 consigue penetrar en las células por medio de la enzima convertidora de angiotensina 2, un participante significativo en el sistema renina angiotensina aldosterona y la modulación del sistema cardiovascular. En efecto, el uso de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II podría ocasionar un aumento de ACE2 y facilitar la entrada del virus. Por ello, resulta fundamental identificar a las personas con mayor riesgo para instaurar un tratamiento adecuado.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, Enfermedades Cardiovasculares, Hipertensión.

## Abstract

SARS-CoV-2 has caused an emerging pandemic, which has dominated the public health landscape. To the characteristic clinical picture of COVID-19, cardiovascular manifestations are added in certain cases, such as acute cardiac injury, heart failure (HF), shock, arrhythmias, among others. The aim of this review is to explore the link between COVID-19, hypertension, and cardiovascular disease. A bibliographic search was carried out using the databases PubMed, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Scientific Journals Full-text Database (CQVIP). In general terms, it has been described that SARS-CoV-2 manages to penetrate cells by means of angiotensin-converting enzyme 2, a significant participant in the renin-angiotensin-aldosterone system and modulation of the cardiovascular system. Indeed, the use of drugs that inhibit angiotensin converting enzyme and antagonists of angiotensin

II receptors could cause an increase in ACE2 and facilitate the entry of the virus. For this reason, it is essential to identify the people with the highest risk in order to establish adequate treatment.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, Cardiovascular Diseases, Hypertension.

## Introducción

Al evaluar la correlación entre las comorbilidades y su papel en la exacerbación de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) que conducen a desenlaces fatales, se identificó a la hipertensión, la obesidad y la diabetes mellitus como las comorbilidades de mayor prevalencia en los pacientes con COVID-19. De hecho, se reportó que el cáncer, las enfermedades renales crónicas, la diabetes mellitus y la hipertensión se asocian de forma independiente con la mortalidad en los pacientes con COVID-19<sup>1</sup>.

2 El brote de la enfermedad COVID-19 ha provocado una carga de salud significativa en los pacientes infectados, especialmente en aquellos con comorbilidades subyacentes. Se ha descrito que eventos como la lesión cardíaca aguda (17%), la insuficiencia cardíaca (23 %), el shock (20%) y arritmias (16,7 %) ocurren en los pacientes con COVID-19 y con mayor prevalencia en los pacientes que requieren ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>2</sup>.

Estos fenómenos se han atribuido al desequilibrio ocasionado en el metabolismo cardíaco, debido al incremento en la demanda metabólica y una reducción de la reserva cardíaca durante la infección, favoreciendo la descompensación de los pacientes con enfermedades cardiovasculares crónicas preestablecidas<sup>3-4</sup>.

La ACE2 se considera una carboxipeptidasa que escinde un residuo de la angiotensina I procedente del riñón para generar angiotensina 1-9, y un residuo de angiotensina II, produciendo angiotensina 1-7<sup>5</sup>.

En efecto, la presencia de la ACE2 en tejidos relacionados con la modulación de la función cardiovascular refuerza el vínculo entre la COVID-19 y la ECV<sup>6</sup>.

A consecuencia del tropismo del SARS-CoV-2 por los receptores de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2), resulta probable que la replicación viral en las células endoteliales origine la infiltración de células inflamatorias, apoptosis y la alteración del estado antitrombótico natural<sup>7</sup>.

Por otra parte, la infección por patógenos virales puede provocar respuestas inflamatorias sistémicas complejas como parte de la inmunidad innata por vías procoagulantes que implican las polifosfatos, las trampas extracelulares de neutrófilos e interacciones intermoleculares en el glicocáliz. Lo que produce como resultado el incremento de la secreción de citocinas proinflamatorias, la activación de la cascada de coagulación y la generación de trombina, en un fenómeno llamado inmunotrombosis<sup>8-9</sup>.

En efecto, la COVID-19 ha amenazado gravemente a las poblaciones de alto riesgo con enfermedades no transmisibles, lo que ha provocado elevadas cifras de hospitalizaciones y mortalidad.

### *Predictores de mortalidad en pacientes COVID-19*

La capacidad particularmente infecciosa del virus, SARS-CoV-2, junto con tasas de mortalidad que oscilan entre 1 % y más del 5 %, ha suscitado preocupación a nivel global<sup>10</sup>. Un estudio que estimó la asociación de comorbilidades crónicas en casos graves y no graves de COVID-19 reportó que las comorbilidades crónicas: hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y respiratorias pueden contribuir a un resultado grave en pacientes con COVID-19. Además, la vejez y dos o más

comorbilidades tienen un impacto significativo en la gravedad de la patología<sup>11</sup>. De hecho, se ha reportado que la hipertensión tiene una razón de riesgo de 1.70 para la muerte y 1.82 para el síndrome de dificultad respiratoria aguda en pacientes con COVID-19<sup>12</sup>.

En términos generales, los marcadores bioquímicos frecuentemente utilizados para evaluar a pacientes con COVID-19 son: perfil renal, estado ácido base, glucosa, dímero D, fibrinógeno, troponina ultrasensible, ferritina, proteína C reactiva, ácido láctico, procalcitonina, entre otros. También resulta de suma importancia como predictor de mortalidad la relación neutrófilos/ linfocitos<sup>13-14</sup>.

En un estudio realizado en China, en pacientes con COVID-19, se encontraron valores elevados de tiempo de protrombina (5 %), tiempo de tromboplastina parcial activado (6 %) y niveles elevados de dímero D (36 %). Mientras que la trombocitopenia ocurrió en el 12 % de los casos. De forma similar, los biomarcadores de inflamación se encontraron elevados, incluidos la proteína C reactiva (PCR), interleucina-6 (IL-6), la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la procalcitonina<sup>15</sup>.

En efecto, tanto los niveles elevados de dímero D como la trombocitopenia pueden explicarse por la desmesurada activación de la cascada de coagulación y las plaquetas. Cabe recalcar que las infecciones virales pueden provocar una respuesta inflamatoria sistémica exacerbada y ocasionar un desequilibrio entre los mecanismos homeostáticos procoagulantes y anticoagulantes. Se incluye la disfunción endotelial, elevación del factor von Willebrand, activación de receptores tipo Toll y de la vía del factor tisular<sup>14</sup>.

En un estudio multicéntrico retrospectivo, realizado en China, se evidenciaron como predictores de un desenlace fatal en los casos de COVID-19: la edad, la presencia de comorbilidades, la infección secundaria y los indicadores inflamatorios elevados en sangre. Los resultados obtenidos de este estudio apuntaron que la mortalidad de COVID-19 podría corresponder a un “síndrome de tormenta de citoquinas”. En efecto, se señaló que los individuos con enfermedades cardiovasculares presentan un riesgo significativamente mayor de mortalidad al encontrarse infectados con SARS-CoV-2<sup>16</sup>.

Se ha descrito en un estudio efectuado en EE. UU. y 93 países, que del total de casos de pacientes con COVID-19, el 40,80 %

presentaba comorbilidades, mientras que entre casos mortales tenían comorbilidades el 74,37 %. La hipertensión correspondió a la comorbilidad más prevalente en los casos graves y mortales en comparación con el total de casos<sup>17</sup>.

Además, un estudio de cohorte prospectivo detalló que el sexo femenino (razón de probabilidades [OR] 1,75, IC del 95 % 1,39-2,20,  $p < 0,001$ ) e hipertensión (OR 1,35, IC del 95 % 1,08-1,68,  $p = 0,007$ ) se asocian con un mayor riesgo de desarrollar síntomas virales<sup>18</sup>.

Se han detallado estimaciones sólidas sobre la magnitud del riesgo de hospitalización por COVID-19, ingreso en la UCI y muerte asociados con comorbilidades. Un informe efectuado en México detalla que la enfermedad renal crónica acrecentó el riesgo de muerte (OR 2,31), seguida de diabetes (OR 1,69), inmunosupresión (OR 1,62), obesidad (OR 1,42), hipertensión (OR 1,24) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (OR 1,20). Mientras que las comorbilidades que más aumentaron el riesgo de ingreso a UCI y de intubación fueron la inmunosupresión, diabetes y obesidad<sup>19</sup>.

En efecto, la hipertensión, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares se consideran factores de riesgo de COVID-19 grave (20). De hecho, se ha reportado que el riesgo de morir por COVID-19 se asoció significativamente con enfermedades cerebrovasculares [riesgo relativo combinado (RR) 2,7 (IC del 95 %: 1,7-4,1)] y cardiovasculares [RR 3,2 (IC 2,3-4,5)], hipertensión [RR 2,6 (IC 2,0-3,4)] y enfermedad renal [RR 2,5 (IC 1,8-3,4)]. Los desenlaces mortales se han relacionado con factores específicos del huésped y comorbilidades como la edad, la hipertensión, las inmunodeficiencias, las enfermedades pulmonares crónicas o los trastornos metabólicos<sup>21</sup>.

Se reportó en Brasil en la encuesta serológica a pacientes con COVID-19 entre mayo y junio de 2021, EPICOID-19, la prevalencia de al menos una enfermedad crónica en el 43 % de individuos. La prevalencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 fue similar entre portadores y no portadores de enfermedades crónicas (2,4% y 2,3%). Con respecto a la sintomatología, la prevalencia de tos, disnea, palpitaciones y mialgia fue significativamente mayor entre los portadores de enfermedades crónicas, pero la proporción de pacientes sintomáticos fue similar entre los grupos.<sup>22</sup>

Semejante a la problemática de Brasil, México presenta altas tasas de prevalencia de enfermedades no transmisibles (ENT). La hospitalización y muerte de pacientes con COVID-19 en estos países se ha asociado a comorbilidades crónicas. Se detalla en un estudio transversal, realizado en México, a partir de 212.802 casos confirmados de COVID-19 que el 47,40 % de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 presentó comorbilidad y la hipertensión destacó como la más frecuente (20,12%)<sup>19-22</sup>.

COVID-19 y enfermedad cardiovascular En términos generales, los mecanismos que relacionan la COVID-19 con la enfermedad cardiovascular (ECV) todavía no resultan concluyentes. En particular, la relación de la COVID-19 con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) ha suscitado un interés especial, ya que actúa como receptor para mediar la penetración del virus a las células del huésped humano<sup>23</sup>.

La ACE2 se comporta como una proteína superficial de membrana tipo I y representa un componente central del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Adicionalmente, es expresada altamente en células alveolares pulmonares, cardíacas, renales, células vasculares endoteliales, tracto gastrointestinal, testículos, placenta y sistema nervioso central<sup>24</sup>.

De hecho, se ha descrito la COVID-19 y su relación con la hipertensión y la enfermedad cardiovascular en la tabla 1<sup>25-4</sup>.

En efecto se ha detallado entre pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR, un elevado riesgo de mortalidad en los individuos con hipertensión arterial (OR: 5; IC95 %: 1,748-14,301; p<0,05); y enfermedad cardiovascular (OR: 7.972; IC95 %: 2,290-27,753; p<0,05)<sup>14</sup>.

Asimismo, se ha reportado que los niveles de biomarcadores de lesión miocárdica son significativamente mayores en los pacientes que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI). Esto sugiere que gran parte de los pacientes con síntomas severos presentan complicaciones que involucran lesión miocárdica aguda<sup>26</sup>.

Además, se ha descrito la asociación de la hipertensión arterial con una alteración tanto de la respuesta inmune innata como adaptativa y se plantea a esta alteración como la responsable del peor pronóstico de estos individuos. Asimismo, los individuos hipertensos de manera inherente parecen presentar menor expresión de la ACE2. Por ende, la acción del SARS-CoV-2 sobre la ACE2 residual podría generar una mayor actividad de la Ang II, facilitando el desarrollo de las complicaciones<sup>27</sup>.

**Tabla 1. Relación de la COVID-19 con la hipertensión y la enfermedad cardiovascular**

- La hipertensión y la enfermedad cardiovascular son más frecuentes en individuos con una peor evolución por COVID-19.
- Los individuos mayores de 60 años y los que presenten enfermedad cardiovascular deberían evitar la exposición al SARS-CoV-2, no automedicarse y consultar de forma oportuna ante la aparición de sintomatología.
  - A consecuencia del mecanismo de ingreso del SARS-CoV-2 a las células del receptor a través ACE2 se ha cuestionado el uso de IECA y ARA.
  - Se ha evidenciado también la presunción de un potencial beneficio de IECA y ARA al contrarrestar el desbalance inflamatorio provocado por el virus.
- No se ha descrito aún evidencia consistente que sugiera modificar el uso de IECA o ARA.

**ARA: bloqueantes del receptor de angiotensina 2;**  
**IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.**

En paralelo al cuadro clínico respiratorio, se añaden posibles complicaciones relacionadas con la esfera cardiovascular, especialmente en individuos con comorbilidades preexistentes. Cabe subrayar que la fisiopatología subyacente no ha sido plenamente dilucidada, la relación entre el SARS-CoV-2 y la ACE2 podría abarcar un punto central en este escenario; enlazando la COVID-19 con la enfermedad cardiovascular<sup>28</sup>.

Se ha descrito que la hipertensión tiene una razón de riesgo de 3,05 para la mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19<sup>2</sup>. Además, se incrementa la preocupación de que esta asociación con la hipertensión se vea confundida por el tratamiento con medicamentos antihipertensivos específicos: bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA) e inhibidores de enzimas conversoras de angiotensina (IECA)<sup>2-12</sup>.

El vínculo con los IECA y los ARA II se debe a la asociación conocida entre la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y el SARS-CoV-2. Se considera que el ACE2 resulta un correceptor para la entrada del SARS-CoV-2<sup>29-30</sup>.

Además, existe la preocupación de que el uso de IECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB) incremente la expresión de ECA2 y acreciente la susceptibilidad del paciente a la entrada y propagación de la célula huésped viral. Se ha descrito un aumento de la expresión de ACE2 en células cardíacas después del tratamiento con ARB; sin embargo, existe evidencia limitada que muestre cambios en los niveles de ACE2 sérico o pulmonar. La ACE2 actúa principalmente para contrarrestar el efecto de la ACE. Como la ECA genera angiotensina II a partir de la angiotensina I, la ECA2 genera angiotensina a partir de la angiotensina II que, después de unirse al receptor, de forma más amplia, cambia el equilibrio de la vasoconstricción con angiotensina II a la vasodilatación con la activación del receptor, evidente en el lecho vascular afectado. Por ello, efecto vasodilatador en la patogenia de COVID-19 no resulta claro, pero se ha detallado que la ECA2 y la angiotensina son protectoras en varios modelos diferentes de lesión pulmonar<sup>31</sup>.

Además, se ha sugerido que el SARS-CoV-2 exacerba la lesión pulmonar al reducir la ECA2, efecto que se revierte con el tratamiento con ARB.<sup>32</sup>

Cabe recalcar que la ACE2 no es solo una enzima sino también un receptor funcional en las superficies

celulares tanto para el SARS-CoV como para el SARS-CoV-2. Además, interviene en la función cardíaca y el desarrollo de la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM). En este sentido, la mayor severidad de la COVID-19 observada en los pacientes con estos antecedentes podría ser explicada por la mayor expresión de ACE2 en estos individuos<sup>33</sup>.

Se suma a la problemática que algunos individuos con diagnóstico de hipertensión arterial solicitan cambios en sus medicamentos. Además, se evidencia una creciente incertidumbre de los médicos acerca del manejo de estos pacientes. Los cambios de medicación antihipertensiva requieren en efecto un ajuste frecuente de la dosis y el manejo de los efectos adversos<sup>34</sup>. Por otra parte, los encierros generales, las pruebas, el rastreo, el aislamiento, vacunación y medidas de higiene han demostrado ser cruciales durante la pandemia<sup>35</sup>.

### Conclusión

La fisiopatología subyacente no ha sido completamente dilucidada, la relación entre el SARS-CoV-2 y la ACE2 podría ocupar un punto central en este escenario; enlazando la COVID-19 con la enfermedad cardiovascular. Se requiere una síntesis exhaustiva de la evidencia sobre las asociaciones entre las comorbilidades y los factores conductuales con la hospitalización, el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la muerte por COVID-19 para derivar recomendaciones sobre la prevención y manejo y la vacunación. Las comorbilidades aumentan la gravedad de la infección por COVID-19. Dadas las altas tasas de prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles a nivel global se requiere fortalecer las medidas especiales de prevención a corto, medio y largo plazo.

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés con la publicación de este artículo y que el contenido del manuscrito no ha sido publicado previamente.

**Fuente de financiamiento:** Autofinanciado.



## Referencias

1. Ng WH, Tipih T, Makoah NA, Vermeulen JG, Goedhals D, Sempa JB, Burt FJ, Taylor A, Mahalingam S. Comorbidities in SARS-CoV-2 patients: a systematic review and meta-analysis. *mBio*. 2021 Feb 9; 12 (1): e03647-20. doi: 10.1128 / mBio.03647-20. PMID: 33563817; PMCID: PMC7885108.
2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2020/28; 395 (10229): 1054-62.
3. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID -19. *J Cardiovasc Electrophysiology*. 2020 May; 31 (5): 1003-8.
4. Vecilla J, Moya I, Filian E, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: an underestimated link? *Rev. Cardiometabolic syndrome and chronic degenerative diseases*. Volume X. No. 1; 2020.
5. Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Burrell LM. Combination renin – angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions. *Clin Sci*. 2012 Dec 1; 123 (11): 649-58.
6. Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin -converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice: Discovery of ACE2 and its role in acute lung injury. *Exp Physiol*. 2008; 93 (5): 543-8.
7. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. March 17, 2020; 10.1002 / jmv.25770.
8. Mozzini C, Girelli D. The role of neutrophil extracellular traps in COVID-19: Only an hypothesis or a potential new field of research? *Thromb Res*. 2020 Jul; 191: 26-7.
9. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020 Apr 24; 138999.
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. Published online; 2020.
11. Cheng S, Zhao Y, Wang F, Chen Y, Kaminga AC, Xu H. Comorbidities' potential impacts on severe and non-severe patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Mar 26; 100 (12): e24971. doi: 10.1097 / MD.00000000000024971. PMID: 33761654.
12. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*; 2020.
13. Reyes-Gálvez JA, Gracida-Mancilla NI, Enríquez-Santos D, Carrillo-Esper R. Neutrophil-lymphocyte index as a predictor of severity and mortality in patients with abdominal sepsis. *Med Int Mex*. 2016; 32 (1): 41-47.
14. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis*. 2020 Jun; 95: 332-9.
15. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020 Feb; 395 (10223): 507-13.
16. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 46: 846-848.
17. Gold MS, Sehayek D, Gabrielli S, Zhang X, McCusker C, Ben-Shoshan M. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med*. 2020 Nov; 132 (8): 749-755. doi: 10.1080 / 00325481.2020.1786964. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32573311.
18. Marcus GM, Olgin JE, Peyser ND, et al. Predictors of incident viral symptoms ascertained in the era of COVID-19. *PLoS One*. 2021 Jun 17; 16 (6): e0253120. doi: 10.1371 / journal.pone.0253120. PMID: 34138915; PMCID: PMC8211176.

19. Hernández-Galdamez D, González-Block M, Romo-Dueñas D, et al. Increased risk of hospitalization and death in patients with COVID-19 and pre-existing noncommunicable diseases and modifiable risk factors in Mexico. *Arch Med Res.* 2020 Oct; 51 (7): 683-689.
20. Wang Z, Deng H, Ou C, Liang J, Wang Y, Jiang M, Li S. Clinical symptoms, comorbidities, and complications in severe and non-severe patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis without cases duplication. *Medicine (Baltimore).* 2020 Nov 25; 99 (48): e23327. doi: 10.1097 / MD.00000000000023327.
21. Boutin S, Hildebrand D, Boulant S, Kreuter M, Rüter J, Pallerla SR, Velavan TP, Nurjadi D. Host factors facilitating SARS-CoV-2 virus infection and replication in the lungs. *Cell Mol Life Sci.* 2021 Aug; 78 (16): 5953-5976. doi: 10.1007 / s00018-021-03889-5.
22. Mesenburg MA, Hallal PC, Menezes AMB, et al. Chronic non-communicable diseases and COVID-19: EPICoVID-19 Brazil results. *Rev Saude Publica.* 2021 Jun 2; 55: 38. doi: 10.11606 / s1518-8787.2021055003673. PMID: 34105606; PMCID: PMC8139841.
23. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, et al. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020 16; 181 (2): 271-280.e8.
24. Liu K, Fang Y, Deng Y, Liu W, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020 May 5; 133 (9): 1025-31.
25. Salazar M BJEWEL. COVID-19, hypertension and cardiovascular disease [COVID-19 and its relationship with hypertension and cardiovascular disease]. *Hypertense Vasc Risk.* 2020 Oct-Dec; 37 (4): 176-180. Spanish. doi: 10.1016 / j.hipert.2020.06.003. Epub 2020.
26. Fernández Villalobos NV, Ott JJ, Klett-Tammen CJ, Bockey A, Vanella P, Krause G, Lange B. Effect modification of the association between comorbidities and severe course of COVID-19 disease by age of study participants: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2021 Jun 30; 10 (1): 194. doi: 10.1186 / s13643-021-01732-3.
27. Morales-Carrasco A, Noboa-Avilés C, Cabrera Mancheno D, et al. Clinical aspects of COVID-19 in patients with hypertension.
28. Vecilla J, Álvarez J, Briones F, et al. Drugs modulating the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with COVID-19. *Cardiometabolic syndrome and chronic degenerative diseases.* Volume X. No. 1; 2020.
29. Zhou P, et al. Pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579 (7798): 270-273.
30. Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, Turner AJ, Hooper NM. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J.* 2004; 383 (pt 1): 45-51.
31. Khan A, Benthin C, Zeno B, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2017; 21 (1): 234.8.
32. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005; 11 (8): 875-879.
33. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020 Apr; 8 (4): e21.
34. Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: What is the evidence? *JAMA.* 2020 May 12; 323 (18): 1769-1770. doi: 10.1001 / jama.2020.4812. PMID: 32208485.
35. Barone M, Ngongo B, Harnik S, Oliveira L, Végh D, de Luca P, Pedrosa H, Giraudo F, Cardona-Hernandez R, Chaudhury N, Menna-Barreto L. COVID-19 associated with diabetes and other noncommunicable diseases led to a global health crisis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 Jan; 171: 108587. doi: 10.1016 / j.diabres.2020.108587. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33307134; PMCID: PMC7724978.

